

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**BUTAPRAL**

(ipratropio bromuro e salbutamolo)

**Genetic**

**Numero di AIC: 044646**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Butapral. Esso spiega come Butapral è stato valutato dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Butapral.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Butapral i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È Butapral** **E A COSA SERVE?**

Butapral è un medicinale disponibile in soluzione da nebulizzare contenente i principi attivi ipratropio bromuro e salbutamolo alla concentrazione di 0,5 mg/2,5 ml e 2,5 mg/2,5 ml rispettivamente.

Butapral è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Combivent che non è autorizzato in Italia, ma è autorizzato in un altro Stato membro dell’Unione Europea, il Regno Unito (<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>).

Il “medicinale di riferimento” Combivent è definito medicinale di riferimento europeo (European Reference Product – ERP).

Butapral si usa, negli adulti e negli adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni) per migliorare la respirazione, aprendo le vie aeree, in una malattia chiamata malattia polmonare ostruttiva cronica o BPCO.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Butapral?**

Butapral può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

La dose raccomandata, negli adulti e negli adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni), è un contenitore monodose tre o quattro volte al giorno.

Questo medicinale non deve essere utilizzato in bambini di età inferiore a 12 anni in quanto la sicurezza e l’efficacia non sono state stabilite in questa fascia di età.

**3) COME FUNZIONA Butapral?**

Butapral, il cui codice ATC è R03AL02, contiene i principi attivi ipratropio bromuro e salbutamolo che appartengono entrambi a un gruppo di medicinali chiamati broncodilatatori, che aiutano a migliorare la respirazione, aprendo le vie aeree, in una malattia chiamata malattia polmonare ostruttiva cronica o BPCO.

Questo effetto si ottiene impedendo la contrazione della muscolatura liscia che circonda le vie aeree, consentendo quindi a queste ultime di rimanere aperte. L’Ipratropio bromuro agisce bloccando i segnali nervosi diretti ai muscoli che circondano le vie aeree, mentre il salbutamolo agisce stimolando specifici recettori presenti nei muscoli.

**4) COME È STATO STUDIATO Butapral?**

Poiché Butapral è un medicinale generico ed è somministrato come soluzione da nebulizzare con la stessa composizione e le stesse caratteristiche chimico-fisiche del medicinale di riferimento Combivent autorizzato nel Regno Unito, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Butapral?**

Butapral è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

**6) PERCHE’ Butapral E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 12-14 settembre 2016 ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Combivent, i benefici di Butapral siano superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale (A).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI Butapral?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati a Butapral.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Butapral**

Il 7 luglio 2017 l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Butapral .

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Butapral si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data 01.09.2016.

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato a Genetic l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Butapral il 7 luglio 2017.

Butapral può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(3) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Butapral è un medicinale generico contenente i principi attivi ipratropio bromuro e salbutamolo presenti nel medicinale di riferimento europeo Combivent, autorizzato nel Regno Unito da più di 10 anni.

Butapral, il cui codice ATC è R03AL02, contiene i principi attivi ipratropio bromuro e salbutamolo che appartengono alla categoria farmaco terapeutica dei broncodilatatori.

L’ipratropio bromuro è un anticolinergico (parasimpaticolitico) che inibisce i riflessi mediati dal nervo vago, agendo come antagonista dell’azione muscarinica dell’acetilcolina. Il salbutamolo è un agonista sui beta2-adrenorecettori che agisce sulla muscolatura liscia delle vie aeree, provocandone il rilassamento.

La combinazione di ipratropio bromuro e di salbutamolo solfato esplica i suoi effetti sui recettori muscarinici e beta2-adrenergici nel polmone, provocando una broncodilatazione maggiore rispetto a quella ottenuta con ciascuno dei due farmaci assunti singolarmente.

Butapral è utilizzato per il trattamento del broncospasmo nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) che necessitano di una regolare terapia sia con ipratropio bromuro sia con salbutamolo. E’ indicato negli adulti e adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni).

Poiché Butapral contiene principi attivi noti non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento europeo Combivent è autorizzato nel Regno Unito da oltre 10 anni; poiché Butapral è somministrato come soluzione da nebulizzare con la stessa composizione e le stesse caratteristiche chimico-fisiche del medicinale di riferimento, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatorie competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

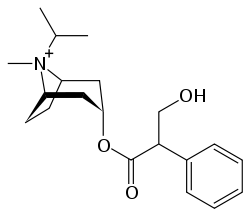
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Butapral contiene principi attivi noti presenti in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1a PRINCIPIO ATTIVO IPRATROPIO BROMURO**

Nome chimico: (1*R*,3*r*,5*S*,8*r*)-3-[[(2*RS*)-3-Hydroxy-2-phenylpropanoyl]oxy]-8-methyl-8-(1-methylethyl)-8-azoniabicyclo [3.2.1] octane bromide monohydrate

Struttura:

Br- . H2O

Formula molecolare: C20H30BrNO3,H2O

Peso molecolare: 430.4 g/mol

CAS: [66985-17-9]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: solubile in acqua, molto solubile in metanolo, poco solubile in etanolo (96per cento).

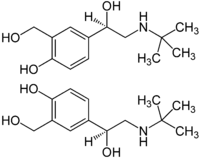
Il principio attivo ipratropio bromuro è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicinals* – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il principio attivo è confezionato in busta di polietilene/alluminio nera all’esterno posta all’interno di fusti di fibra. Il periodo di retest è stabilito in 60 mesi.

**II.1b PRINCIPIO ATTIVO SALBUTAMOLO SOLFATO**

Nome chimico: Bis[(1*RS*)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-[4-hydroxy-3-(hydroxymethyl)phenyl]ethanol] sulfate

Struttura:

H2SO4

Formula molecolare: C26H44N2O10S

Peso molecolare: 576.7 g/mol

CAS: [66985-17-9]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: molto solubile in acqua, praticamente insolubile o molto poco solubile in etanolo (96per cento) e in metilene cloruro

Polimorfismo: salbutamolo solfato mostra polimorfismo

Il principio attivo salbutamolo solfato è presente in Farmacopea Europea, il produttore ha presentato un ASMF.

La sintesi del principio attivo è stata adeguatamente descritta a partire da idonei materiali di partenza; sono utilizzati appropriati controlli di processo e degli intermedi di sintesi.

I materiali e i reagenti utilizzati nella sintesi sono di qualità adeguata.

I materiali, gli intermedi, i reagenti utilizzati nella sintesi non sono di origine umana, biologica o geneticamente modificata.

Le specifiche del principio attivo sono appropriate e controllate con metodi analitici adeguatamente convalidati. Sono stati forniti certificati analitici che confermano la qualità del principio attivo.

Il principio attivo è confezionato in un adeguato contenitore, per il quale sono stati forniti specifiche e certificati analitici. Il principio attivo è confezionato in una doppia busta di polietilene.

Sono stati forniti adeguati studi di stabilità per il principio attivo, conservato nel confezionamento proposto per il commercio. Sulla base di questi dati, è stato approvato un periodo di retest di 5 anni.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Butapral è disponibile come soluzione da nebulizzare in contenitori monodose da 2,5 ml contenenti i principi attivi ipratropio bromuro e salbutamolo alla concentrazione di 0,5 mg/2,5 ml e 2,5 mg/2,5 ml rispettivamente.

Gli eccipienti sono i seguenti: sodio cloruro, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili.

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea.

Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Sono stati forniti dati comparativi relativi alle caratteristiche fisico-chimiche e al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Butapral è confezionato in contenitori monodose di polietilene a bassa densità. I contenitori monodose in strip da 5 contenitori sono contenuti a loro volta in una busta di alluminio. Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 3 anni senza particolari condizioni di conservazione. Una volta aperta la busta di alluminio, il periodo di validità dei contenitori monodose è di 7 giorni; una volta aperto il contenitore monodose, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Butapral è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Butapral dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Butapral contiene principi attivi noti: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento europeo Combivent è autorizzato nel Regno Unito da oltre 10 anni.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Butapral è utilizzato per il trattamento del broncospasmo nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) che necessitano di una regolare terapia sia con ipratropio bromuro sia con salbutamolo. E’ indicato negli adulti e adolescenti (età compresa tra 12 e 18 anni).

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA /(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia di ipratropio bromuro e salbutamolo è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di ipratropio bromuro e salbutamolo è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Butapral contiene principi attivi noti e presenti nel medicinale di riferimento europeo Combivent autorizzato nel Regno Unito da più di 10 anni.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia dei principi attivi di Butapral è ben conosciuto; inoltre, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Butapral è somministrato come soluzione da nebulizzare con la stessa composizione e le stesse caratteristiche chimico-fisiche del medicinale di riferimento.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Butapral.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza sono riportate nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Problemi cardiaci (tachicardia, ipotensione, ischemia coronarica) |
| Rischi importanti potenziali | Ipersensibilità (orticaria, angioedema, anafilassi, ecc.)  Ipokaliemia  Dispnea, broncocostrizione e broncospasmo paradossi  Disturbi della motilità gastrointestinale (soprattutto in pazienti con fibrosi cistica)  Vertigini, disturbi visivi con effetti negativi sulla capacità di guidare e uso di macchinari  Effetti indesiderati (ad esempio ostruzione delle vie aeree, ipokaliemia) potenziati da una terapia concomitante a base di derivati xantinici, diuretici, corticosteroidi, agonisti beta2-adrenergici, anticolinergici, anti-MAO, antidepressivi triciclici  Effetti indesiderati (ad esempio problemi cardiovascolari) potenziati da un uso concomitante di anestetici contenenti idrocarburi alogenati, per esempio alotano, tricloroetilene ed enflurano  Riduzione potenzialmente grave dell’effetto terapeutico durante la somministrazione concomitante di betabloccanti, come propranololo   * Problemi oculari (glaucoma ad angolo acuto, midriasi, vista offuscata, aumento della pressione intraoculare, dolore agli occhi e glaucoma ad angolo stretto) per accidentale contatto con gli occhi per non corretto uso del nebulizzatore |
| Informazioni mancanti | Uso nella popolazione pediatrica (età inferiore a 12 anni)  Uso nei pazienti con insufficienza epatica e renale  Gravidanza e allattamento |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio.

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di Butapral sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Butapral è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. I risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Butapral è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).